

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора кафедры нервных болезней Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации Живолупова Сергея Анатольевича на диссертацию Филимоновой Тамары Андреевны «Прогностическая значимость нейротрофических факторов и их рецепторов в формировании и прогрессировании диабетической полинейропатии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Актуальность исследования

Диссертация Филимоновой Т.А. посвящена решению актуальной задачи современной неврологии – поиску эффективных методов ранней диагностики и прогнозирования исходов поражения периферической нервной системы (ПНС) у пациентов с сахарным диабетом. Диабетическая полинейропатия (ДПН) - наиболее частая клиническая форма из всех неврологических осложнений сахарного диабета, заболеваемость которым неуклонно прогрессирует; своевременная диагностика данной патологии в настоящее время затруднена ввиду отсутствия унифицированной методологии скрининга в популяции, что определяет низкую эффективность лечебно-профилактических мер на поздних стадиях заболевания, высокие риски развития диабетической стопы, частую инвалидизацию пострадавших.

В связи с этим в данном диссертационном исследовании проанализирована информативность нейротрофических факторов и рецепторов с тирозинкиназной активностью в качестве лабораторных маркеров степени повреждения ПНС при хронической гипергликемии, что расширяет возможности клиницистов в отношении своевременной диагностики ДПН и позволяет улучшить профилактику синдрома диабетической стопы. Кроме того, проведенное научное исследование позволяет углубить современные представления о роли нейротрофических факторов и их рецепторов в формировании неврологических нарушений при хронической гипергликемии.

Научная новизна и достоверность положений и выводов диссертационной работы.

Диссертационная работа Филимоновой Т.А. обладает достаточной степенью научной новизны. Автором впервые в отечественной неврологии изучено количественное содержание рецепторов с тирозинкиназной активностью в сыворотке (TrkB, VEGFR2), благодаря чему дисфункция рецепторного аппарата нейротрофических факторов (мозгового нейротрофического фактора – BDNF и васкулоэндотелиального фактора роста - VEGFA) может рассматриваться как самостоятельное патогенетическое звено ДПН. Более того в исследовании на основании корреляционного анализа подробно описана модулирующая роль рецепторов и нейротрофинов в формировании паттерна клинических и нейрофизиологических нарушений на различных стадиях диабетической полиневропатии. Кроме этого в работе проанализированы факторы, влияющие на количественный состав нейротрофинов и состояние их рецепторного аппарата, доказана целесообразность использования инсулина при декомпенсированном течении сахарного диабета 2 типа для улучшения нейротрофической поддержки нервной системы. Количественный анализ уровня изученных нейротрофических факторов и их рецепторов в сыворотке крови позволил автору разработать формулу регрессионной модели для прогнозирования тяжелого течения диабетической полинейропатии и развития синдрома диабетической стопы.

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборки пациентов (111 человек), использованием в исследовании современных методов диагностики. В частности, объективное неврологическое обследование осуществлялось согласно шкале нейропатического дисфункционального счета - NDS и включало количественную оценку нарушений болевой, тактильной, вибрационной чувствительности и изменений сухожильных рефлексов нижних конечностей с обеих сторон. Наличие полиневропатии подтверждалось путем проведения электронейромиографического исследования нейромоторного аппарата нижних конечностей; количественное содержание BDNF, TrkB, VEGF-A, VEGFR2 в сыворотке крови пациентов исследовалось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов тест-систем фирмы Cloud-Clone Corp. Для систематизации и корреляционного анализа полученных результатов применялись адекватные методы статистической обработки данных (пакет программ Statistica-10).

Практическая значимость полученных результатов

Практическая ценность диссертации Филимоновой Т.А. определяется возможностью внедрения результатов исследования в работу неврологических, эндокринологических стационаров, в практику амбулаторного звена медицинской помощи. В работе обоснована необходимость проведения комплексного исследования ПНС пациентов с нарушением толерантности к глюкозе с целью выделения групп риска тяжелых форм ДПН и назначения своевременного лечения. Предложенные в работе методы ранней диагностики и прогнозирования тяжелого течения диабетической полиневропатии на основе анализа нейротрофических факторов и рецепторов с тирозинкиназной активностью в качестве лабораторных маркеров степени повреждения ПНС увеличивают возможности медицинского персонала своевременно выявлять неврологические нарушения у пациентов с сахарным диабетом и при нарушении толерантности к глюкозе. В связи с этим материалы диссертации могут использоваться в учебной программе для подготовки неврологов, эндокринологов, терапевтов.

Оценка содержания работы

Диссертация построена традиционно, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа достаточно хорошо иллюстрирована, содержит 30 таблиц и 77 рисунков. Указатель литературы включает 206 источников, из них 63 отечественных и 143 зарубежных публикаций.

Во введении рассмотрена актуальность изучения основных закономерностей нейропластических процессов при ДПН, научная новизна рассматриваемой темы, сформулированы научная гипотеза, цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, определена теоретическая и практическая значимость работы.

Автором проанализирован достаточный объем современных публикаций, посвященных изучению патогенетических механизмов формирования и развития ДПН, патофизиологии невропатических болевых синдромов, роли нейротрофических факторов как основных модуляторов нейропластичности и восстановления невральных структур. Согласно литературным данным, дефицит нейротрофических факторов рассматривается как самостоятельный компонент патофизиологического каскада при формировании ДПН, однако неясными остаются причины прогрессирования

степени поражения ПНС даже при достаточном уровне нейротрофинов или экзогенном их введении. Таким образом, в обзоре литературы заложены предпосылки для формулирования основной гипотезы диссертационного исследования – важной роли дисфункции рецепторов с тирозинкиназной активностью в формировании неврологических нарушений при хронической гипергликемии.

Во второй главе автор дает подробную характеристику клинических наблюдений. Всего обследовано 97 пациентов с различными формами нарушения углеводного обмена. В зависимости от наличия клинических признаков полиневропатии обследованные пациенты были разделены на две группы: основную группу составили 83 пациента с инструментально подтвержденными нарушениями невральности проводимости возбуждения при различных формах хронической гипергликемии, группа сравнения была представлена 14 пациентами, сопоставимыми по полу и возрасту основной группе, без признаков полиневропатии.

По типу нарушения углеводного обмена пациенты основной группы были распределены на две подгруппы: в первую вошло 70 пациентов с сахарным диабетом, во вторую - 13 пациентов, наблюдавшихся с диагнозом «нарушение толерантности к глюкозе». Дальнейший анализ клинико-нейрофизиологических параметров позволил выделить в зависимости от тяжести полиневропатии 12 пациентов с субклинической полиневропатией, 47 пациентов с умеренной клинической симптоматикой и 11 пациентов с тяжелой стадией ДПН. Контрольная группа состояла из 14 практически здоровых лиц, аналогичных по полу и возрасту пациентам основной группы.

Всем обследованным проводилось комплексное клинико-инструментальное исследование, включавшее тестирование с помощью стандартных шкал на выявление полиневропатии, оценку болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале и шкале PainDetect, изучение неврологического статуса, объективизированного по шкале нейропатического дисфункционального счета, электронейромиографическое исследование нижних конечностей по стандартным методикам на современном диагностическом оборудовании. Кроме того всем больным проводилось лабораторное исследование, включавшее оценку компенсации углеводного обмена и изучение выбранных нейротрофинов и их рецепторов в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Статистическая обработка данных проведена с помощью непараметрических методов исследования, корреляционного, мультифакторного дисперсионного и регрессионного анализов.

В третьей главе приведены результаты собственных исследований, дана сравнительная оценка клинико-нейрофизиологических параметров полиневропатии в исследуемых подгруппах больных. При этом особое внимание уделено описанию параметров ДПН, которые были выявлены у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе.

Четвертая глава полностью посвящена изучению количественных показателей мозгового нейротрофического, васкулоэндотелиального факторов и их специфических рецепторов в сыворотке крови обследованных пациентов. Согласно результатам исследования, экспрессия мозгового нейротрофического фактора и его рецептора, а также фактора роста эндотелия сосудов значительно повышается у пациентов с признаками нарушения невралной проводимости возбуждения, что послужило обоснованием для применения данного метода исследования в качестве лабораторного скрининга субклинической стадии ДПН.

По данным корреляционного анализа установлено, что сывороточные колебания мозгового нейротрофического фактора в разных подгруппах больных отражают степень выраженности болевого синдрома и других клинических проявлений полиневропатии, аксонально-демиелинизирующих изменений по данным электронейромиографии; а количество сосудистого фактора роста напрямую связано с наличием микроангиопатических осложнений сахарного диабета. Существенно отметить, что в исследовании убедительно показано - инсулин может опосредованно улучшать выработку нейротрофических факторов при ДПН, что подтверждает его нейротрофин-подобные эффекты, а его дефицит можно рассматривать как независимый фактор прогрессирования полиневропатии при сахарном диабете 1 типа.

Количественное содержание рецептора мозгового нейротрофического фактора (TrkB) в сыворотке крови коррелирует со степенью демиелинизации нервного волокна и может использоваться в качестве предиктора развития тяжелой стадии ДПН и синдрома диабетической стопы, на основании этого разработан способ прогнозирования тяжелого течения диабетической полиневропатии. Также определены факторы, потенциально влияющие на уровни нейротрофических факторов и их рецепторов в сыворотке крови, что расширяет возможности терапевтического модулирования нейропластических процессов.

В заключении обобщаются и обсуждаются полученные результаты, проводится сравнение их с литературными данными. Сформулированные автором выводы и практические рекомендации работы полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования и закономерно вытекают из результатов проведенного исследования.

Поставленные автором исследования задачи выполнены полностью.

Вместе с тем, в процессе изучения работы возникли вопросы, касающиеся некоторых положений работы:

1) С какой из нейромедиаторных систем мозга наиболее тесно связан нейротрофический фактор BDNF?

2) Каков механизм нейротрофического действия BDNF применительно к диабетическим полиневропатиям?

3) В условиях «дефицита» тирозинкиназных рецепторов экспрессия нейротрофических факторов (BDNF и VEGFA) увеличивается или уменьшается?

4) Как влияет BDNF на уровень интенсивности болевого синдрома при диабетических полиневропатиях?

В ходе анализа диссертационного исследования выявлены отдельные орфографические и стилистические ошибки, а также следующие замечания:

1) в дизайне работы нарушена иерархия в делении пациентов на группы и подгруппы (рисунок 1) - все пациенты разделены на группы, что затрудняет восприятие результатов исследования;

2) в рабочей гипотезе не указан положительный или отрицательный механизм обратной связи во взаимодействии нейротрофических факторов и тирозинкиназных рецепторов;

3) экспрессия нейротрофических факторов, в частности, BDNF, во многом зависит от психоэмоционального состояния; поэтому логично было бы в комплексном обследовании пациентов использовать нейропсихологическое тестирование;

4) каким образом измерялась температура конечности по данным электронейромиографии (автореферат, рисунок 15).

Указанные замечания не имеют принципиального значения и не снижают практической и теоретической значимости работы.

Заключение

Диссертация Т.А.Филимоновой «Прогностическая значимость нейротрофических факторов и их рецепторов в формировании и прогрессировании диабетической полинейропатии», выполненная под руководством профессора, доктора медицинских наук Ю.В.Каракуловой, содержит новое решение актуальной задачи – улучшение методов ранней диагностики и профилактики неврологических нарушений при сахарном диабете, что имеет несомненную теоретическую и практическую значимость для усовершенствования медицинской помощи больным данного профиля.

По своей актуальности, научной новизне, научной и практической ценности, обоснованности выводов и достоверности полученных результатов представленная диссертационная работа Филимоновой Тамары Андреевны является законченной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.13 № 842, в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.16 №335, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Живолупов Сергей Анатольевич
доктор медицинских наук, профессор,

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Кафедра нервных болезней

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Т.: 8 (812) 292-32-55.

E-mail: [i: https://www.vmeda.org](https://www.vmeda.org)

«30» 04 2019 г.

Подпись д.м.н., профессора Живолупова С.А. заверяю



О. С. СМЫШЛЯЕВА
Заведующий административного
отдела кадров
Военно-медицинской академии
имени С.М. Кирова

О. С. СМЫШЛЯЕВА